

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1911

THÈSE

288

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Georges BROUSTAIL

né à Brest le 19 mars 1879

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

PAR LE

CHLORHYDRATE DE DIOXYDIAMINOARSENOBENZOL

Président : M. ALBERT ROBIN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, rue Casimir-Delavigne, et 12, rue Monsieur-le-Prince

1911

288

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1911

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Georges BROUSTAIL

né à Brest le 19 mars 1879

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

PAR LE

CHLORHYDRATE DE DIOXYDIAMINOARSENOBENZOL

Président : M. ALBERT ROBIN, Professeur



PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, rue Casimir-Delavigne, et 12, rue Monsieur-le-Prince

1911

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN, M. LANDOUZY

PROFESSEURS

Anatomie.	MM. NICOLAS.
Physiologie.	CH. RICHET.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et Chimie générale.	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	ACHARD.
Pathologie médicale.	VIDAL.
Pathologie chirurgicale.	N... LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.	P. MARIE.
Histologie.	PRENANT.
Opérations et appareils.	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale.	POUCHET.
Thérapeutique.	MARFAN.
Hygiène.	CHANTEMESSE.
Médecine légale.	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	CHAUFFARD.
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER.
Clinique médicale.	HAYEM.
	GILBERT.
	DEBOVE.
	LANDOUZY.
	HUTINEL.
Maladies des enfants.	G. BALLET.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GAUCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	DEJERINE.
Clinique des maladies du système nerveux.	DELBET.
Clinique chirurgicale.	QUENU.
	RECLUS.
	SEGOND.
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements.	BAR.
	PINARD.
	RIBEMONT DESSAIGNES
Clinique gynécologique.	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique.	A. ROBIN.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
BALTHAZARD	DESGREZ.	LAIGNEL-LAVASTINE	OMBREDANNE
BERNARD.	DUVAL (Pierre)	LECENE.	PROUST.
BRANCA.	GOUGEROT.	LENORMANT.	RATHERY.
BRINDEAU.	GREGOIRE.	LEQUEUX.	RETTERRER.
BROCA (André)	GUENIOT.	LOEPER.	RICHAUD.
BRUMPT.	GUILLAIN.	MACAIGNE.	ROUSSY.
CAMUS.	JEANNIN.	MAILLARD.	ROUVIÈRE.
CARNOT.	JOUSSET (André).	MORESTIN.	SCHWARTZ.
CASTAIGNE.	LABBE (Marcel)	MULON.	SICARD.
CHEVASSU.		NICLOUX.	TERRIEN.
CLAUDE.		NOBECOURT.	TIFFENEAU.
COUVELAIRE.	LANGLOIS.	OKINCZYC.	ZIMMERN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES MAITRES

DANS LES HOPITAUX DE PARIS

M. LE PROFESSEUR TERRIER (*in memoriam*).

M. LE DOCTEUR DEMOULINS

M. LE DOCTEUR BLUM

M. LE PROFESSEUR THOINOT

M. LE DOCTEUR QUEYRAT

M. LE DOCTEUR JOSIAS (*in memoriam*).

M. LE PROFESSEUR RAYMOND (*in memoriam*).

M. LE DOCTEUR MAYGRIER

A MES MAITRES DE L'HOPITAL PÉAN

MM. LES DOCTEURS BROCHIN ET ROUSSEAU

*Que je tiens à remercier ici de leur bienveillant
enseignement et de toutes leurs bontés pour moi.*

AUX MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,

M. LE PROFESSEUR ALBERT ROBIN

Professeur de Clinique thérapeutique à la Faculté de Paris

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DE LA SYPHILIS
PAR LE
Chlorhydrate de Dioxydiaminoarsénobenzol

INTRODUCTION

Depuis quelques années la thérapeutique des maladies générales s'enrichit presque chaque jour de produits inconnus, de formules nouvelles ou d'applications ignorées de médicaments usuels ; il en est à peu près de même dans la thérapeutique spéciale.

Certains agents surgissant presque quotidiennement, sont aussi vite oubliés le lendemain qu'ils étaient vântés la veille.

Nous ne pensons pas qu'il en sera ainsi du dioxydiaminoarsénobenzol.

Ce sel est entré en 1910 dans la thérapeutique antisyphilitique.

Devant les résultats satisfaisants obtenus par son emploi ; devant les cas de vérole traités avec succès, que nous avons eu l'occasion d'observer récemment, nous avons cru pouvoir en faire le sujet de notre thèse inaugurale.

Nous donnerons, dans ce travail, un aperçu général de l'arsenic et de ses principaux dérivés en thérapeutique, et nous insisterons surtout sur l'arsénobenzol.

Nous considérerons plus particulièrement l'utilisation de ce dernier dérivé dans le traitement de la syphilis.

Nous ferons ensuite connaître, — en nous basant sur l'état actuel de la question, — ses indications, énumérerons ses contre-indications, et, passant en revue les diverses techniques, nous en déduirons quelle en est la meilleure, en apportant à l'appui de nos affirmations un certain nombre d'observations qui nous permettront de conclure.

PREMIÈRE PARTIE

Généralités sur le traitement de la syphilis par l'Arsenic.

Lorsque l'arsénobenzol fut présenté au monde savant, au cours de l'année 1910, une sorte de confusion a pu faire croire que cette substance inaugurerait la thérapeutique arsenicale dans la syphilis.

L'action curative de l'arsenic est connue depuis la plus haute antiquité. Les sulfures d'arsenic servaient au traitement des ulcères. Certains ulcères, qu'on a tout lieu de supposer spécifiques, furent très nettement améliorés par un sulfure d'arsenic.

« On pense assez généralement que les tisanes de Vigoroux, de Feltz, celle dite de Lisbonne, ainsi que le remède d'Arnould, la décoction Lusitanienne, la tisane de Vinaches, autrefois d'un emploi si fréquent et dont l'efficacité a été si souvent constatée dans le traitement des vieilles maladies vénériennes qui avaient résisté au mercure, doivent principalement leur avantage à l'arsenic qui entre dans leur composition par l'addition de sulfure d'antimoine natif qui en contient toujours une certaine quantité. »

La minéralisation arsenicale dans les eaux de Wiesbaden, déjà recommandées depuis longtemps aux syphilitiques, fut constatée vers 1850 par un chimiste allemand, Walchner.

En France, notre station de La Bourboule possède des eaux arsenicales précieuses dans le traitement de la spécificité. Un litre de cette eau équivaut à xxi gouttes de liqueur de Fowler.

Les eaux d'Uriage contiennent 0 gr. 40 d'arséniate de soude par litre, et les sulfurées sodiques de Causerets renferment des traces d'arsenic.

Ce fut seulement au commencement du XIX^e siècle que l'arsenic fut systématiquement employé dans le traitement de la vérole. L'arséniate d'ammoniaque, utilisé par Bielt, donna de beaux résultats.

En 1839, Donovan, de Dublin, proposa d'employer la combinaison d'iodure de mercure et d'iodure d'arsenic.

M. Armand Gautier rappelle même « qu'il y a plus de cinquante ans, Ricord préconisait dans la syphilis la liqueur de Donovan ».

La formule de Donovan est très répandue et existe dans tous les formulaires sous ce nom et sous celui de Donovan-Ferrari.

Mauriac administrait couramment l'arséniate associé à l'iodure. Il n'employait pas l'arsenic comme antisypilitique, mais comme améliorant le terrain chez les paludéens, ou favorisant la tolérance de l'iodure.

Pour Fournier, l'arsenic améliorait le terrain chez les scrofuleux et les anémiés.

Les injections sous-cutanées d'arséniate de soude à 1 %, associées à une médication iodurée interne et à un traitement local, ont été indiquées par Mercheschi dans les syphilis malignes rebelles au mercure.

L'action antisypilitique n'est pas seule invoquée, mais aussi l'amélioration de l'hématopoïèse et de l'état général rendant les malades capables de tolérer le mercure.

L'arsénobenzol, ainsi que les corps de tout un groupe organique, a été mis en lumière par Michaelis en 1894 ; son expérimentation clinique seule est récente.

D'autre part, depuis plus de dix ans, on donne de l'arsenic aux syphilitiques, et M. le professeur Gautier, qui est le protagoniste des arrhéniques, est un des premiers à les administrer dans la vérole.

« J'ai, dit-il dans un rapport à l'Académie de Médecine, depuis dix ans déjà, observé les effets surprenants des

cacodylates et mieux encore du méthylarsinate de soude ou arrhénal dans la syphilis secondaire ou tertiaire. De 1900 à 1902, j'en ai fait part à cette Académie et à d'autres sociétés savantes.

« Il est vrai, et je m'empresse de le reconnaître, qu'à cette époque, moi ou ceux qui suivirent mes indications, nous employâmes le plus souvent ces composés arsenicaux en association avec le mercure ; mais dans ces cas dont je parle et qui ont fait ma conviction, les cacodylates ou l'arrhénal furent toujours essayés sur des malades reconnus entièrement rebelles à l'activité des préparations mercurielles données à doses intensives. C'est ce que j'avais vu déjà, en 1900, chez un jeune bijoutier, sorti de Saint-Louis avec une énorme gomme de la région massétérine, qu'un long traitement mercuriel n'avait pu faire disparaître, et qui céda en peu de jours à l'action des cacodylates. C'est ce que confirmèrent aussi les observations ultérieures de notre collègue Albert Robin, à qui j'avais fait part de mes premiers résultats. Je l'annonçai dans un de mes mémoires à l'Académie.

« D'autre part et dès 1901, le docteur Brocq, de l'hôpital Saint-Louis, publiait, aux *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, la guérison, par les cacodylates, de vingt-quatre syphilitiques, sur trente et un restés rebelles à tout traitement mercuriel intensif. Les observations étaient aussitôt confirmées par celles de deux spécialistes, les docteurs Endlitz et Gastou. Plus tard, en Italie, M. le professeur L. Maranaldi, de l'Université de Naples, et d'autres avec lui, traitaient et guérissaient par l'arrhénal, les syphilitiques résistant au mercure. »

M. le professeur Gautier poursuit sa communication en signalant les quelques arsenicaux organiques dont s'est enrichi, dans ces dernières années, l'arsenal thérapeutique de la syphilis :

« Je suis convaincu, ajoute-t-il, de la puissante efficacité de ces divers arsenicaux dans la syphilis et dans bien d'autres maladies. »

J.-B. Murphy, de Chicago, a repris les idées de A. Gautier, en administrant les cacodylates dans la syphilis, à des doses variant, selon les sujets, de 0,02 à 0,24 centigrammes. Il a obtenu d'excellents résultats.

Rosenthal a soigné des syphilitiques par des injections d'acide arsénieux, et il a conclu à une action favorable sur certains des accidents de la syphilis et dans les cas où le mercure est mal toléré.

L'efficacité spécifique de l'arsenic ainsi démontrée, nous chercherons dans quelle mesure l'arsenic est capable de guérir à lui seul la syphilis.

Il semble que ce soit à M. Gaucher que l'on doive, à ce point de vue, le travail critique le plus précis et le plus complet. Frappé par les tentatives de traitement arsenical dans la syphilis, M. Gaucher a étudié les diverses préparations proposées jusqu'ici. Les dernières recherches, motivées par l'arsénobenzol, l'ont amené à des conclusions importantes qu'il a réunies dans une communication à l'Académie de Médecine (1).

L'expérience et la clinique ont, à l'heure actuelle, suffisamment mis à jour l'action curative incontestable des dérivés arsenicaux dans les maladies parasitaires.

Certains dérivés arsenicaux, utilisés contre les maladies à trypanosomes, et en particulier contre la maladie du sommeil, ont été d'une efficacité telle qu'on a été naturellement amené à les employer contre l'agent de la syphilis dont Schaudinn a montré les rapports étroits avec les trypanosomes.

Le docteur Milian fait remarquer avec justesse combien il est curieux de voir qu'il ait fallu le détour du tréponème et de l'action de l'atoxyl dans les maladies à protozoaires, pour qu'on employât ce médicament contre la syphilis, et qu'on songeât à en faire l'étude systématique (Salmon, Uhlenhut).

(1) *Sur la valeur comparée de l'arsenic et du mercure dans la syphilis*, 15 nov. 1910.

L'histoire du traitement arsenical de la syphilis n'en est donc, pour ainsi dire, qu'à ses débuts. Nous n'étudierons dans ce travail que le dioxydiaminoarsénobenzol, sel arsenical soluble.

Mais nous ne pouvons nous empêcher de faire remarquer que récemment le docteur Milian a traité par l'arséniate de soude, et uniquement par lui, différentes syphilis.

La médication était administrée par la bouche à la dose de 0 gr. 01 à 0 gr. 02 par jour, sous la forme de une à quatre cuillerées à soupe, midi et soir, de la solution suivante :

Arséniate de soude....	0 gr. 10
Eau distillée.....	300 cmc.

Le docteur Milian administrait, de temps en temps, un centigramme d'arséniate en injections sous-cutanées. Il constata ainsi l'action plus efficace des injections sous-cutanées et à doses plus fortes de ce sel.

Salmon, en avril 1907, utilise le premier contre la syphilis l'atoxyl, découvert à Montpellier par Béchamp en 1863 et obtenu par celui-ci en chauffant l'arséniate.

Un grand nombre d'auteurs l'expérimentèrent après Salmon, soit en injections sous-cutanées, soit par ingestion.

Le docteur Rénon l'employait en cachets de 0.10 centigrammes, en solution à 1/150 ou en injection de 0,30 centigrammes tous les trois à quatre jours.

Mendel a employé l'injection intraveineuse.

Le *treponema pallidum* étant, comme l'a montré Salmon, plus résistant que le trypanosome, la disparition des accidents syphilitiques était subordonnée à l'administration de doses beaucoup plus fortes d'atoxyl, de 0 gr. 50 à 0 gr. 80, en une seule dose et à plusieurs reprises.

On rapporte, à la suite de cette médication par l'atoxyl, faite avec trop d'audace au début, des cas de cécité et même de mort. Nous avons vu que si, dans les affections parasitaires, ce médicament donnait d'excellents résultats à faibles doses, il fallait, pour agir sur le *treponema*, augmenter sensiblement les doses pour les rendre efficaces.

Or, des doses par trop considérables nécessaires pour traiter la syphilis sont particulièrement redoutables, et certains expérimentateurs, parmi lesquels M. Coppez, de Bruxelles, ont montré que l'atoxyl, même à doses très faibles, 0 gr. 05 à 0 gr. 10, était parfaitement capable de provoquer la cécité absolue.

Malgré ces graves inconvénients, l'utilisation de l'atoxyl dans la thérapeutique antisypilitique ouvrit une voie nouvelle aux recherches, l'action des composés arsenicaux dans la syphilis étant prouvée de façon nette, évidente.

Ehrlich, en acétylant l'atoxyl, obtint l'arsacétine préconisée par Neisser en Allemagne, comme tout aussi active et beaucoup moins toxique. Mais des accidents graves, en particulier de la névrite optique et de l'amaurose complète, ont été signalés à la suite de son emploi.

En outre Backers, d'Iéna, rapporte que chez dix malades traités par ce médicament, il a constaté une albuminurie survenant quelquefois dès la première injection.

Si l'arsacétine d'Ehrlich paraît supérieure à l'atoxyl, les accidents sérieux qu'elle occasionne obligent à la rejeter.

Au contraire, le novarsan (chlorhydrate de dioxydiamino-arsénobenzol) dérivé arsenical remarquable par son activité, ne présente pas ces graves inconvénients.

DEUXIÈME PARTIE

Indications et contre-indications de l'arsénobenzol.

Dans ce chapitre, nous nous efforcerons de condenser les résultats obtenus jusqu'ici par les différents expérimentateurs — quels qu'ils soient.

Nous exposerons sans parti pris la question au point où elle en est actuellement.

Après avoir rapporté les observations des malades présentant des accidents de toute nature, nous croirons avoir ainsi suffisamment démontré les avantages indiscutables du novarsan (chlorhydrate de dioxydiaminoarsénobenzol).

Depuis les expériences auxquelles Ehrlich se livra sur les trypanosomiasés et qui l'amènèrent insensiblement vers le traitement de la syphilis, cette question d'un nouvel agent appelé, semble-t-il, à renverser les autres méthodes et à détrôner le mercure, est à l'ordre du jour.

Les discussions soulevées dans de nombreuses sociétés savantes à son propos, sont aussi multiples qu'intéressantes, et il nous a semblé logique, en résumant quelques-unes de ces communications, de déduire les principales indications de l'arsénobenzol dans le traitement de la syphilis.

Tout d'abord nous ferons remarquer que le gros grief fait à l'arsénobenzol a été son action sur le rein. Mais cette imputation a donné lieu à des interprétations contradictoires.

En effet, MM. Widal et Javal ont eu l'occasion de traiter par l'arsénobenzol un jeune homme atteint de néphrite

syphilitique, et chez lequel existait depuis quatorze mois une grosse albuminurie.

Le 22 novembre 1910 on fit à ce malade une injection intraveineuse de 0 gr. 60 d'arsénobenzol. L'injection fut bien supportée, sans réaction fébrile. Le malade n'eut pour tout symptôme qu'un seul vomissement alimentaire le soir de l'injection ; le lendemain il se levait, et reprenait le surlendemain ses occupations.

Dans les sept premiers jours qui suivirent l'injection, pas de changement appréciable dans l'albuminurie. Du huitième au dix-septième jour cette albuminurie diminua progressivement et de 10 grammes tomba à 2 gr. 50 par litre. Dans le cours du mois suivant, le chiffre de l'albuminurie continue à baisser, oscillant entre 1 gramme et 2 gr. 50.

L'albuminurie — comme le font remarquer MM. Widal et Javal — est donc le seul élément qui permette de juger de l'action du traitement, dans ce cas de syphilis rénale.

Il est intéressant de constater que dix-sept jours après une injection d'arsénobenzol, chez un malade atteint de néphrite syphilitique, le chiffre de l'albuminurie était tombé à 2 gr. 50 par litre, alors qu'il se maintenait avant ce traitement et depuis près d'un an entre 10 et 14 grammes.

Dans ce cas, l'arsénobenzol n'a exercé aucune action défavorable sur le rein et il est permis de supposer qu'il n'a pas été sans influence sur la chute rapide de l'albuminurie.

En résumant son observation, Widal conclut que si — dans le traitement à l'arsénobenzol — on doit tenir compte de l'état du rein, la contre-indication ne s'applique certainement pas indistinctement à toutes les formes de la syphilis rénale, ni à toutes les périodes de la maladie.

Leisser, dans un cas de syphilis du poumon compliquée de néphrite, a vu l'albuminurie passer de 6 grammes par litre à 0 gr. 50 après l'injection.

Michaëlis a traité un cas de néphrite syphilitique où l'injection a été très bien supportée.

Duhot signale trois cas de syphilis rénale guéris sous l'influence de cette médication, et un cas où l'albuminurie

a baissé de 15 grammes à 4 grammes en quatre jours à la suite de l'injection.

Siredey rapporte, à l'appui de l'observation de Widal et Javal, le cas d'un de ses malades, alcoolique, albuminurique présentant de 0 gr. 50 à 0 gr. 60 d'albumine par litre.

Cet homme fut atteint, au sixième mois de sa syphilis, de glossite scléro-gommeuse très accentuée. Soumis à des injections de biiodure de mercure, très mal supportées et qui augmentaient son albuminurie, l'influence de ce traitement ne provoqua pas l'amélioration de la lésion linguale.

Une seule injection d'arsénobenzol amena en sept jours une amélioration très prononcée de la glossite scléro-gommeuse qui ne cessa de s'accroître sans injection nouvelle. L'albuminurie diminua très rapidement et ne se montra plus que sous la forme de traces insignifiantes.

Nous venons de voir, par l'exposé de ces quelques observations probantes, que, non seulement l'action de l'arsénobenzol sur le rein n'est pas toxique, mais qu'au contraire elle semble, dans certains cas, amener chez les malades atteints de néphrites graves, l'amendement des symptômes et un abaissement notable de l'albuminurie.

Parmi les contre-indications posées par Ehrlich lui-même au début de sa médication, une des plus importantes était précisément la néphrite, et il était logique d'attendre, pour se prononcer, qu'on ait pu étudier le mode et le rythme de l'élimination rénale du nouveau corps arsenié.

Certaines observations actuellement connues, concernent surtout des cas de syphilis contractées par des brightiques anciens où des cas d'albuminurie passagère, se manifestant après le traitement de la syphilis par le novarsan.

Schlesinger signale que dans dix cas, à la suite de l'injection, il a trouvé dans les urines, de l'albumine, des cylindres hyalins et granuleux, et des hématies. Dans une de ses observations, il a noté une hématurie passagère.

Gaucher a vu deux cas de néphrite syphilitique traités

par cette méthode : chez l'un d'eux, l'arsénobenzol paraît avoir diminué l'albuminurie, mais chez l'autre, l'injection a fait monter l'albuminurie de 6 à 18 grammes.

MM. Caussade et Regnard rapportent l'observation d'un de leurs malades atteint de néphrite syphilitique traitée par l'arsénobenzol, néphrite suivie d'anurie et de mort.

A son entrée à l'hôpital ce malade était manifestement urémique. Les troubles gastriques dont il était atteint depuis trois ans s'étaient accentués. Des vomissements qui duraient depuis plusieurs mois d'une manière continue avaient cessé. Ces vomissements ne reparurent pas pendant les dix-huit jours du séjour du malade à l'hôpital, même après l'injection d'arsénobenzol.

Aux membres inférieurs, sur le thorax, l'abdomen, le scrotum, la verge, les membres supérieurs, siégeait un œdème mou, blanc, laissant un godet profond sous l'impression digitale. Du 28 décembre 1910 jusqu'au 6 janvier 1911, c'est-à-dire jusqu'au moment où l'arsénobenzol a été injecté, il ne subit aucune modification.

Tels furent les signes et symptômes observés avant l'administration de l'arsénobenzol.

Pendant huit jours ce malade fut traité par des injections de sérum sucré de Fleig, par les purgatifs drastiques en lavements, par des saignées et par le biiodure de mercure.

Il n'y eut aucune atténuation des signes et symptômes précédemment énumérés.

C'est dans ces conditions que sont injectés 0 gr. 30 d'arsénobenzol en injection intraveineuse.

L'injection de l'arsénobenzol ne peut expliquer les lésions rénales, surtout les lésions glomérulaires qui sont anciennes et caractérisées par la dégénérescence amyloïde.

La durée de l'anurie prouve le peu de toxicité de l'arsénobenzol.

Armand Gautier, — comme nous l'avons du reste rapporté dans une autre partie de notre travail, — a insisté sur

ce fait que les composés arsenicaux n'ayant pas la toxicité de l'arsenic, et n'étant pas très toxiques par eux-mêmes, pouvaient être employés à doses très élevées.

En constatant huit jours d'anurie après l'injection d'arsénobenzol, chez ce malade atteint de néphrite syphilitique et déjà en état de rétention azotée depuis plusieurs jours au moment de l'administration du médicament sans qu'éclate aucun accident urémique, on peut conclure que cet agent n'est que très peu toxique.

M. Milian répond fort justement à cette communication que, de par l'observation même, cet urémique présentant de la dyspnée, des œdèmes, des hématuries, de la rétinite et une azotémie de 5 grammes par litre, était condamné à mort avant l'injection d'arsénobenzol. Il avait en outre pris, avant l'arsénobenzol, du salicylate de soude et du biiodure de mercure.

Enfin l'arsénobenzol est une des substances médicalementes les moins nocives pour le rein, car il n'amène jamais d'albuminurie cliniquement appréciable, même avec des doses énormes de 0 gr. 80 à 1 gramme. On doit donc dire que le malade de M. Caussade est mort malgré l'arsénobenzol et non à cause de celui-ci.

On s'accorde à reconnaître que le novarsan est un médicament de tout premier ordre, souvent merveilleux, parfois même héroïque, dans le traitement des accidents syphilitiques.

Or, comme notre intention est d'exposer en toute impartialité ce qui a été dit jusqu'ici au sujet de ce produit, il nous faut — faisant une digression qui nous semble cependant en bonne place, — nous demander avec quelques auteurs si l'arsénobenzol peut, dans certaines conditions, stériliser l'organisme des syphilitiques ?

Il est démontré aujourd'hui que les récidives après une injection ne sont pas rares, cette injection étant même faite à la dose de 0 gr. 60.

Naturellement ces récidives sont beaucoup plus fréquentes quand le traitement est fait à la période où la

maladie présente sa plus grande virulence, c'est-à-dire au début de la période secondaire.

M. Queyrat prétend même que chez les syphilitiques secondaires traités par l'arsénobenzol on voit environ 30 % de récidives.

Certains expérimentateurs ont prétendu que l'organisme des malades soumis au traitement par l'arsénobenzol voyaient leur organisme stérilisé, purgé de tout tréponème. D'autres, moins optimistes, prétendent que cette stérilisation n'existe pas.

A titre de contribution à l'étude de cette question, le docteur Queyrat rapporte l'observation d'un de ses malades de Cochin-annexe.

Il s'agissait d'un jeune homme entré à l'hôpital le 22 décembre 1910.

Ce malade, présenté « avant la lettre », était atteint d'un chancre syphilitique, siégeant sur le limbe, à droite, et datant de quatorze jours lors de sa première présentation.

L'ultra-microscope montrait, dans le suc de ce chancre, des tréponèmes caractéristiques.

D'autre part, le séro-diagnostic était nettement positif.

Dans la même séance, le docteur Queyrat ajoutait : « Voici un malade syphilitique récent, sur lequel je me propose d'étudier l'action curative de l'arsénobenzol. Je vais lui faire une injection intraveineuse, puis, cinq jours après, une injection intramusculaire. Quinze jours après cette deuxième injection, j'exciserai son chancre limbique et je ferai enlever un ganglion qui sera examiné, enfin le séro-diagnostic sera fait à plusieurs reprises et je vous rendrai compte du résultat de ces recherches anatomo-pathologiques et bio-chimiques. »

Au seizième jour du chancre, le malade reçut 0 gr. 50 d'arsénobenzol en injection intraveineuse.

Le 30 décembre, vingt et unième jour du chancre, il lui fut fait une injection intramusculaire de 0 gr. 60 d'arsénobenzol.

Dans l'intervalle les tréponèmes ont disparu, dès vingt-

quatre heures après l'injection intraveineuse de la surface du chancre, et cela sans traitement local.

Trente-huit jours après le début du chancre, dix-sept jours après la seconde injection d'arsénobenzol, le docteur Michon fait l'excision du chancre et l'ablation du ganglion inguinal le plus volumineux.

Sur quatorze raclages de ce chancre, examinés à l'ultramicroscope, ni le docteur Queyrat, ni son chef de laboratoire, le docteur Demanche, ne purent déceler le tréponème, sauf sur une préparation où une forme spiralée avait les apparences d'un tréponème très court, mais absolument immobile, mort.

Vingt-huit raclages du ganglion, examinés à l'ultramicroscope, n'ont donné aucun résultat au point de vue de la présence du tréponème.

Soixante-trois jours après le début de son chancre, on constate que ce malade ne présente aucun accident secondaire. Ses muqueuses sont absolument indemnes, il n'existe nulle part d'adénopathie, sauf légèrement dans sa région inguinale gauche. Ses cheveux non seulement ne sont pas tombés, mais résistent énergiquement à la traction, à l'inverse de ce que l'on observe chez la plupart des syphilitiques à la période secondaire.

Les recherches anatomo-microbiologiques, semblent montrer chez ce syphilitique la disparition du tréponème à la fois du chancre et des ganglions à la suite de deux injections d'arsénobenzol, l'une intraveineuse, l'autre intramusculaire, et que, d'autre part, le séro-diagnostic est devenu progressivement négatif, tandis qu'au point de vue clinique, le sujet restait indemne de toute manifestation secondaire.

A la suite de cette communication, M. Milian rappela l'histoire d'un de ses malades présenté à la Société Médicale des Hôpitaux en décembre 1910, chez lequel il observa, après la guérison d'un premier chancre, une réinfection syphilitique indéniable. La syphilis avait, dans ce cas, avorté par une seule injection de 0 gr. 55 d'arsénobenzol.

De l'arséno-résistance dans le traitement de la syphilis.

Dès les premiers essais faits avec l'arsenic organique dans le traitement de la syphilis, l'hypothèse de l'arséno-résistance des tréponèmes a été soulevée.

M. le professeur Gaucher, à propos de l'arséno-résistance, prétend qu'il n'est pas rare d'obtenir des succès rapides et complets par l'arsénobenzol, alors que les malades ont subi, auparavant, un traitement arsenical, même prolongé.

M. Milian a du reste publié plusieurs de ces faits à la Société Médicale des Hôpitaux.

Certains malades ont vu disparaître leurs accidents complètement et rapidement, sous l'influence d'une injection d'arsénobenzol, après avoir reçu l'hectine (benzosulfone-paraaminophénylarsinate de soude) à doses petites et répétées, et se présentant par ce fait dans les meilleures conditions, pour présenter de l'arséno-résistance.

Le professeur Kromayer étudia plus particulièrement les phénomènes d'accoutumance. Il préconisa et appliqua le traitement chronique par l'arsénobenzol.

Sa statistique porte sur 500 cas, et injectant tous les deux ou trois jours 0 gr. 20 d'arsénobenzol en injection intra-veineuse jusqu'à concurrence de sept à huit injections, il affirme « qu'il n'a pas observé un seul cas dans lequel l'arsénobenzol agissait bien au début et diminuait d'efficacité par la suite. Très souvent, dit-il, j'ai pu noter le contraire : un effet curateur médiocre au début, qui allait en croissant au fur et à mesure que je répétais les injections ».

Cette affirmation corrobore, en somme, l'opinion de M. Armand Gautier.

Il en résulte donc, que, dans les conditions actuelles du

traitement antisypilitique, même après sept ou huit injections d'arsénobenzol, il n'y a pas à redouter l'arséno-résistance.

D'après M. Milian, l'arséno-résistance des tréponèmes ne se rencontre guère.

« Il rappelle l'observation d'un homme qui, malgré un traitement mercuriel intensif, quatre-vingt-cinq injections de benzoate en dix mois, ainsi que trente piqûres de cyanure et quinze frictions mercurielles, souffrait d'ostéopériostoses extrêmement douloureuses ; il suffit d'une injection d'arsénobenzol pour faire disparaître ces diverses manifestations, bien que le malade ait reçu en dernier lieu deux séries d'hectine (benzosulfone-paraaminophénylarsinate de soude) l'une de dix piqûres à 0 gr. 10 et l'autre de 0 gr. 20. Cette guérison s'est maintenue depuis six mois. »

Une autre observation est encore plus démonstrative. « Une femme de 35 ans, atteinte de syphilis maligne précoce, était couverte d'ulcérations des pieds à la tête, très profondes et très douloureuses. Elle était en outre dans un état précaire, son teint était terreux ; elle était en proie à une fièvre hectique qui durait depuis des semaines, 37° le matin, 39° le soir, souffrant d'une diarrhée incessante très fétide, jusqu'à dix selles par jour, due vraisemblablement à des ulcérations intestinales analogues aux ulcérations cutanées. Elle souffrait d'une dyspnée assez forte, engendrée par des phénomènes bronchitiques, les deux poumons étant encombrés de râles bulleux. Sa faiblesse était extrême, elle ne pouvait se lever, les mouvements lui étaient pénibles et douloureux.

Cette femme était dans cet état depuis deux mois. Son état s'aggravait sans cesse, elle était à deux doigts de la mort. Elle ne pouvait supporter le traitement mercuriel, car elle était prise de stomatite à la moindre médication hydrargyrique. A cause de cette intolérance, elle fut soignée à l'hectine et reçut successivement deux séries de dix piqûres d'hectine de 0 gr. 20 et quatre piqûres de 0 gr. 60. Malgré ces doses énormes, son état s'empirait.

Il suffit d'une seule injection d'arsénobenzol pour enrayeur le tout en l'espace de quelques jours.

Là encore il n'y avait pas eu développement de l'arséno-résistance. C'est en vertu de ces constatations que je n'hésite pas à répéter les injections intraveineuses d'arsénobenzol. J'en fais généralement quatre successivement, une par semaine, et je n'ai pas constaté qu'à ce faible intervalle, qui correspond à peu près au temps nécessaire pour l'élimination du médicament, l'action de la dernière injection s'épuisât. »

En résumé, dans les conditions actuelles de la thérapeutique arsenicale de la syphilis, les faits d'accoutumance, quelle que soit l'interprétation qu'on en donne, arséno-résistance des parasites ou accoutumance de l'organisme, sont tout à fait exceptionnels ; leur existence est même discutable.

TROISIEME PARTIE

Composés organiques de l'arsenic.

Nous n'aurions voulu entreprendre l'étude du novarsan sans dire quelques mots de sa constitution chimique et essayer de montrer comment se comporte l'arsenic dans ses combinaisons organiques.

Nous n'avons nullement l'intention de passer en revue toute la chimie de l'arsenic, et si nous donnons au début de ce chapitre des formules simples, c'est pour bien montrer qu'un corps organique comme l'acide arsénique peut conduire à une combinaison organique complexe et d'effets thérapeutiques bien distincts.

L'arsenic donne avec l'oxygène deux combinaisons :

L'anhydride arsénieux..... As_2O_3

L'anhydride arsénique..... As_2O_5

As_2O_5 donne avec l'eau, des acides en tout point comparables aux acides phosphoriques, mais dont on ne connaît que les sels.

L'acide arsénique répondrait à la formule :



et l'acide arsénieux à :



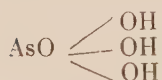
L'arsenic est capable de se combiner à des radicaux organiques pour former des corps qu'on appelle *Arsines*.

C'est ainsi qu'avec deux radicaux méthyle, on a une diméthylarsine $[\text{As}(\text{CH}^3)_2]$ qui se soude à elle-même pour former le cacodyle $[\text{As}(\text{CH}^3)_2]_2$ qui, soumis à l'oxydation donne :

A un 1^{er} stade : L'oxyde de cacodyle : $[\text{As}(\text{CH}^3)_2]_2\text{O}$.

Et à un 2^e stade : L'acide cacodylique : $\text{AsO}(\text{CH}^3)_2 - \text{OH}$.

Ces composés peuvent être considérés comme dérivés de l'acide arsénique dans lequel 1 ou 2 oxhydriles ont été remplacés par des radicaux méthyle.



Acide arsénique.



Acide méthylarsénique.



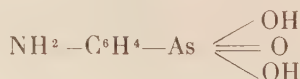
*Acide diméthylarsénique
ou cacodylique.*

Il est ici un fait intéressant à noter : c'est la différence de toxicité existant entre un composé minéral d'arsenic et un composé organique contenant même poids d'arsenic. C'est à cette particularité en faveur du composé organique qu'on doit de pouvoir utiliser les combinaisons organiques de l'arsenic sans danger.

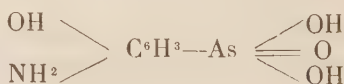
Plus près de l'arsénobenzol et pour y arriver, nous prendrons comme point de départ l'acide aminophénylarsénique qu'on peut considérer comme dérivant de l'acide arsénieux.



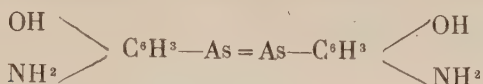
Si dans cet acide on remplace un H par le radical monovalent $\text{C}^6\text{H}^4 - \text{NH}^2$, on obtient l'acide aminophénylarsénique.



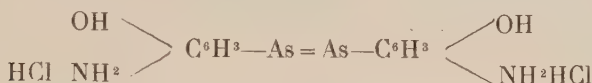
Si on remplace un H du noyau phénolique par un oxhydre, on obtient l'acide hydroxyaminophénylarsénique :



Qui, par réduction, donne le dioxydiaminoarsénobenzol :



Lé novarsan utilisé en thérapeutique étant le dichlorhydrate de dioxydiaminoarsénobenzol, sa formule est donc :



Techniques opératoires.

Ce chapitre nous a paru particulièrement intéressant en raison des controverses auxquelles il a donné lieu, et de l'importance qu'il y a pour le praticien de s'assurer d'une technique.

Nous avons expérimenté les techniques publiées par nos Maîtres et nous allons passer en revue les plus utilisées, en nous permettant de donner notre modeste opinion basée sur l'expérience.

Les deux techniques actuellement en faveur sont : la voie intramusculaire et la voie intraveineuse.

On a, au début du traitement de la syphilis par l'arsénobenzol, utilisé la voie sous-cutanée. Mais cette méthode, non dépourvue de dangers, est aujourd'hui généralement abandonnée, et les méthodes de choix restent celles que nous avons indiquées.

Avant de donner en détail les divers procédés actuellement employés, nous allons exposer le principe de l'administration de l'arsénobenzol : 1° en suspension ; 2° en solution.

Le novarsan (dichlorhydrate de dioxydiaminoarsénobenzol) peut être utilisé sous deux formes :

1° Injection du sel défini tel quel ;

2° Injection (et c'est le procédé le plus courant) de la base seule (dioxydiaminoarsénobenzol).

INJECTION INTRAMUSCULAIRE. — Si l'on se propose l'injection en suspension, on a le choix entre deux méthodes:

1° *La suspension huileuse*, simple mélange du sel avec une huile, dont on a donné plusieurs formules.

MM. Lévy-Bing et Durœux, que nous remercions ici des intéressantes observations si documentées qu'ils ont bien voulu nous fournir, ont fait jusqu'à présent un grand nombre d'injections intramusculaires en suspension huileuse.

Leur mode opératoire est le suivant : Dans un petit mortier flambé, on introduit avec toutes les précautions aseptiques d'usage la dose d'arsénobenzol à injecter. On verse par-dessus une petite quantité d'excipient (2 cmc.) et au moyen d'un pilon flambé, on délaie soigneusement le sel. Quand l'émulsion est parfaite, on l'aspire dans une seringue stérile, on rince à deux ou trois reprises pilon et mortier avec le moins possible d'excipient qu'on aspire chaque fois.

Nous avons, pour notre part, remplacé avec avantage le mortier et le pilon par une petite capsule et un agitateur. Le mélange a toujours été parfait.

Lieu d'injection. — Pour certains auteurs, le lieu de l'injection est la région fessière, dans les mêmes points qui sont recommandés pour les injections mercurielles, c'est-à-dire les points qui sont en dehors du nerf sciatique. Ce serait le milieu d'une ligne qui joint l'épine iliaque postéro-supérieure au sommet du pli interfessier.

Pour d'autres, on doit pratiquer l'injection dans la fosse iliaque externe, l'aiguille étant enfoncée à deux travers de doigt en dehors de l'articulation sacro-iliaque, et à deux travers de doigt au-dessous de la crête iliaque.

Enfin, nous-même, préférons, comme lieu d'injection, le tiers interne d'une ligne rejoignant le milieu de la crête iliaque à l'apophyse épineuse de la vertèbre lombaire correspondante.

Quoi qu'il en soit, et quelque lieu d'injection que l'on choisisse, il est indispensable de faire coucher le malade sur le ventre puis, après désinfection à la teinture d'iode,

de piquer l'aiguille dans le muscle. On attend quelques secondes pour être bien sûr qu'on n'est pas dans une veine.

On pousse lentement l'injection, et lorsque toute l'émulsion est introduite, on retire la seringue ; on empêche l'émulsion de diffuser dans le tissu cellulaire, en appuyant pendant quelques instants sur le point qui a été piqué.

2° *La suspension aqueuse neutre.* — On se propose ici d'utiliser la base libre, et pour ce faire bien des techniques ont été proposées.

Voici les plus courantes :

1° Addition au sel en solution dans l'eau stérilisée de lessive de soude en quantité strictement nécessaire pour mettre la base en liberté ;

2° Dissolution du sel dans un excès d'alcali, et saturation de l'alcali en excès par l'acide acétique.

C'est à ce deuxième procédé que nous avons donné notre préférence, parce qu'il nous a paru plus simple et d'un emploi plus commode.

Voici, selon nous, comment il convient d'opérer :

Dans une petite capsule flambée, on met 1 centimètre cube d'une solution de lessive de soude pure et stérile ; on ajoute le novarsan, et on agite jusqu'à dissolution. On ajoute alors goutte à goutte de l'acide acétique cristallisable. La base se précipite dès que l'excès de soude est neutralisé. On délaie avec 5 centimètres cubes d'eau distillée stérilisée, et on aspire la suspension dans une seringue de Roux. Le novarsan français que nous avons utilisé dans nos expériences s'est toujours dissous avec la plus grande facilité.

Les doses à injecter en suspension, soit huileuse, soit aqueuse neutre, sont en moyenne de 0 gr. 50 chez la femme et 0 gr. 60 à 0 gr. 70 chez un adulte bien portant.

Les malades, au dire de certains auteurs, éprouvent après l'injection insoluble une douleur immédiate très prononcée. Cette douleur commence avec l'injection, augmente d'intensité pour atteindre son maximum et disparaître de 18 à 24 heures après l'injection.

Pendant toute cette période douloureuse l'insomnie

est complète. Vers le troisième jour sont apparus des phénomènes de réaction locale : gonflement, empâtement de la région, douleurs spontanées et surtout provoquées par la pression.

Ces douleurs immédiates proviennent, au dire des expérimentateurs, d'une neutralisation imparfaite de la liqueur et plus particulièrement de son alcalinité.

Mais il est très simple, et nos observations personnelles nous l'ont montré, d'obvier à ces inconvénients, en employant des liqueurs alcalines et acides rigoureusement titrées et se neutralisant volume à volume.

INJECTION INTRAVEINEUSE. — L'injection intraveineuse diffère des précédentes, aussi bien au point de vue des doses à injecter que de la préparation ou de la technique des injections.

Mais, naturellement, c'est toujours une solution, et une solution parfaite que l'on doit injecter.

Ici encore, le principe restant le même, on a proposé plusieurs procédés :

1° Dissolution de l'arsénobenzol dans du sérum physiologique chaud, addition de lessive de soude jusqu'à redissolution du précipité qui se forme au contact des premières gouttes d'alcali.

2° Dissolution pure et simple de l'arsénobenzol dans du sérum ?

3° Dissolution de l'arsénobenzol au moyen de lessive de soude, addition d'acide acétique, redissolution du précipité par de la soude et dilution par du sérum physiologique.

Nous nous permettons d'exposer en détail la technique que nous avons adoptée et de donner les raisons qui nous ont fait lui donner la préférence.

1° *Préparation de la solution.* — Dans un ballon de 150 centimètres cubes, on introduit 1 centimètre cube de solution de lessive de soude pure et stérile ; on ajoute l'arsénobenzol et on agite jusqu'à dissolution. Par addition d'acide acétique goutte à goutte — et nous devons à l'amabilité de M. Ducatte de nous avoir fait préparer des solu-

tions alcalines et acides se neutralisant volume à volume — on obtient la précipitation totale de la base que l'on redissout au moyen de 1 centimètre cube de lessive de soude. On ajoute 120 centimètres cubes de sérum physiologique tiède.

L'addition de lessive de soude en excès dissout l'arsénobenzol intégralement. L'acide acétique donne un précipité parfaitement homogène, très divisé, qu'il est très facile de redissoudre par la deuxième addition de soude. On obtient ainsi une solution parfaite et limpide et on évite de ce fait la filtration, conseillée par certains auteurs, qui complique les manipulations et multiplie les causes d'infection. On évite en outre un trop grand excès d'alcali.

Technique de l'injection. — Le ballon est relié à un tube de caoutchouc muni d'un embout et d'une aiguille. L'injection sera faite dans les grosses veines du pli du coude. Pour cela on fait saillir la veine au moyen d'un tube de caoutchouc serré par une pince et formant bracelet, au tiers moyen du bras. On désinfecte la peau à la teinture d'iode et on introduit l'aiguille (aiguille de 4 à 5 centimètres de long et de fort diamètre) sous la peau et dans la direction de la veine choisie. On constate qu'on est bien dans la veine, quand le sang coule à l'extérieur. A ce moment on desserre le lien et on fixe l'aiguille sur l'embout. L'injection doit être pratiquée lentement. On retire l'aiguille et on recouvre la petite plaie de teinture d'iode. Le tube de caoutchouc qui conduit le liquide doit avoir 1 m. 50 environ.

Le volume du sérum physiologique qui va diluer la solution d'arsénobenzol pour l'injection intraveineuse, doit être de 100 centimètres cubes au moins et même davantage. Il est, à notre avis, inutile d'arriver aux doses massives de 250 à 300 centimètres cubes, mais il ne faut pas tomber dans un excès contraire.

En employant moins de 100 centimètres cubes de sérum, surtout pour les doses de 0 gr. 50 d'arsénobenzol, on risque une syncope, peu grave il est vrai, mais toujours ennuyeuse.

Doses. — Nous donnons ici, d'accord avec tous les expé-

rimentateurs, les doses moyennes pour l'injection intramusculaire, quel que soit le véhicule employé, et pour l'injection intraveineuse.

INJECTION INTRAMUSCULAIRE. — 0 gr. 50 pour une femme, de 0 gr. 60 à 0 gr. 70 pour un adulte bien portant.

INJECTION INTRAVEINEUSE. — Les doses varient de 0 gr. 30 à 0 gr. 40 chez la femme, et de 0 gr. 40 à 0 gr. 50 chez l'homme.

Duhot prétend qu'on peut aller jusqu'à 1 gr. chez un individu sain ne présentant aucune tare. Cependant il conseille de ne pas dépasser 0 gr. 80.

Ces doses sont beaucoup trop élevées.

Nous sommes d'avis, avec Bizard, qu'elles ne doivent pas dépasser 0 gr. 40 chez la femme et 0 gr. 50 chez l'homme.

Soins consécutifs. — Au point de vue des soins consécutifs, peu importe le genre d'injection auquel on s'est adressé.

Le 1^{er} jour on conseille le repos absolu et la diète lactée ; l'eau de Vichy sera indiquée ainsi que les boissons diurétiques.

Le deuxième jour le malade pourra manger, mais il continuera le lait comme boisson pendant plusieurs jours. Certains malades ne s'alitent pas et ne présentent aucun malaise.

OBSERVATIONS

Syphilis primaire.

OBSERVATION I

Chancres syphilitiques multiples.

(Lévy-Bing et Durœux.)

D... Joséphine, 19 ans, entre à Saint-Lazare le 6 décembre 1910.

Le 7 décembre la malade présente :

Deux chancres indurés, surélevés, érosifs, à la partie moyenne de la grande lèvre gauche, et un autre chancre plus volumineux, de la dimension d'une pièce de un franc, à l'extrémité inférieure de la grande lèvre droite.

Examen à l'ultra-microscope : positif.

Plaques muqueuses disséminées sur la petite lèvre gauche et la fourchette.

La gorge est rouge, douloureuse ; plaques muqueuses sur les deux amygdales.

Une roséole maculeuse généralisée est en voie d'apparition.

Adénopathie inguinale et cervicale, et syphilide pigmentaire du cou au début.

Poids 45 k. 500. Cœur normal. Urines normales. Tuberculose pulmonaire au second degré.

Examen du sang. Hémog. : 80 ; Gl. R. 3.840.000 ; Gl. B. 7.200.

Séro-diagnostic (Wassermann et Bauer) positif.

L'examen des yeux (docteur Antonelli) montre des pupilles très larges, réagissant peu à la lumière. Fond normal. Acuité normale.

Le 25 décembre : sans aucun traitement les chancres se sont légèrement améliorés. Ultra-microscope : positif.

Les plaques muqueuses amygdaliennes ont disparu : la gorge est restée rouge. La roséole s'est effacée en une dizaine de jours.

Le 27 décembre : Injection de 0 gr. 60 d'arsénobenzol en suspension huileuse (3 centimètres cubes) fesse droite.

L'injection n'a pas été douloureuse, sans élévation de température, ni accélération du pouls.

Le 30 décembre : les chancres ne sont plus érosifs, mais l'induration persiste très nette.

Le 6 janvier : l'induration persiste toujours.

Poids 45 k. 500.

Le 12 janvier : l'induration a diminué, mais est encore très nette.

Le 19 janvier : presque plus d'induration. La syphilide pigmentaire persiste. Séro-diagnostic (Wassermann et Bauer) : positif.

Examen du sang : Hémog. : 80. Gl. R. 3.660.000 ; Gl. B. 7.200.

OBSERVATION II

Chancre syphilitique des grandes lèvres.

(Personnelle.)

B... Marie, 20 ans, domestique.

Entre à l'hôpital de la Charité, salle Gosselin, le 20 décembre 1910 pour de violentes douleurs à la miction.

Antécédents héréditaires : Néant.

Antécédents personnels : Rien de particulier.

Examen : Etat général excellent.

La malade présente un écoulement vaginal très abondant, tachant le linge en vert.

Les mictions sont fréquentes et douloureuses, striées de sang, surtout à la fin de l'émission.

Toucher. Corps de l'utérus : normal.

Col : légèrement mou.

Annexes : normales.

Les jours qui suivent l'admission de cette malade à l'hôpital, on lui fait quotidiennement un lavage de vessie avec une solution de nitrate d'argent à 1/1000.

Dix jours après son entrée, alors que nous faisons prendre à la malade la position obstétricale pour lui administrer son lavage de vessie, nous observons sur la face interne de la grande lèvre droite une légère érosion rouge vif, non indurée, présentant un biseau net et saillant légèrement.

Les jours suivants l'érosion s'élargit, s'indure et enfin se constitue un chancre induré unique, accompagné d'œdème de la grande lèvre droite.

A ce moment seulement apparaît une légère adénopathie inguinale.

On décide le traitement abortif par l'arsénobenzol.

Nous avons injecté :

Le 2 janvier 1911 : 0 gr. 40 de novarsan en injection intraveineuse.

Le 10 janvier 1911 : 0 gr. 50 de novarsan en injection intramusculaire.

Le 16 janvier, le chancre qui a rétrogradé rapidement est complètement disparu et la malade quitte l'hôpital, sans avoir éprouvé pendant le traitement ni douleur ni élévation de température.

Nous avons noté dans cette observation :

1° La simplicité de la technique que nous avons employée et que nous avons du reste décrite au chapitre des techniques opératoires ;

2° La remarquable facilité avec laquelle la malade a supporté nos injections, et nous pensons attribuer ces heureux phénomènes autant à notre technique qu'au médicament employé.

OBSERVATION III

Chancre syphilitique de la verge.

(Personnelle.)

B... Julien, 34 ans, ingénieur.

Vient, le 12 janvier 1911, nous demander conseil au sujet d'une érosion qu'il porte au niveau du sillon balano-préputial.

Cette érosion, encore non indurée, ne nous permet pas de porter le diagnostic de lésion syphilitique. Nous demandons à notre malade de vouloir bien venir nous revoir.

Le 19 janvier le malade très inquiet se représente devant nous.

Nous constatons à ce moment un chancre induré, de la grosseur d'une lentille, de couleur jambonnée, à bords nets qui ne laisse plus de doute sur la lésion.

Nous constatons en même temps une légère adénopathie inguinale.

En présence de ces symptômes, nous engageons le malade à accepter le traitement abortif par le novarsan.

Une première injection de 0 gr. 50 intraveineuse est pratiquée le 21 janvier.

Une deuxième injection de 0 gr. 50 intraveineuse faite le 25 janvier est parfaitement tolérée.

Le 2 février nous revoyons notre malade dont la lésion est complètement disparue.

Ce malade qui a supporté deux injections et qui malgré le traitement a pu vaquer à ses occupations, n'a présenté à aucun moment de douleur, ni de température, ni d'accélération du pouls.

Au moment de publier notre observation, nous avons essayé de rejoindre notre malade pour nous assurer si depuis le 2 février, il n'avait pas présenté d'accidents secondaires, mais il nous a été malheureusement impossible de pouvoir faire cette vérification.

Syphilis secondaire.

OBSERVATION IV

Syphilides papuleuses du front.

(Lévy-Bing et Durceux.)

M. S..., 21 ans.

Syphilis datant du mois d'octobre 1910 : chancre de la verge, suivi de roséole et de plaques muqueuses de la bouche.

Le malade a été soigné régulièrement par des pilules de 0 gr. 05 de protiodure, à raison de deux par jour.

Le 3 février 1911 : on constate trois syphilides papuleuses du front.

Appareils normaux. Urines normales. Poids : 60 kilogs.

Séro-diagnostic (Wassermann) : positif.

Le 4 février 1911 : injection de 0 gr. 60 d'arsénobenzol en suspension huileuse (4 centimètres cubes) fesse droite.

L'injection est admirablement supportée. Ni douleurs, ni fièvre, ni accélération du pouls.

Le 8 février : les papules sont améliorées.

Le 11 février : les papules du front ont pâli, se sont aplaties et sont presque guéries.

† Mais, sur les deux amygdales, on constate l'apparition de cinq plaques muqueuses érosives, diphtéroïdes, assez étendues.

Le 14 février : deuxième injection de 0 gr. 60 d'arsénobenzol en suspension huileuse (4 centimètres cubes) fesse gauche.

Le 25 février : la gorge n'est pas guérie.

Séro-diagnostic (Wassermann) : positif.

OBSERVATION V

Plaques muqueuses de la gorge.

(Lévy-Bing et Durceux.)

F... Amélie, 29 ans. Entre à Saint-Lazare le 17 octobre 1910. Syphilis datant du 9 novembre 1909, soignée à l'hôpital Broca où la malade a reçu trois séries de six injections d'huile grise, la dernière il y a deux mois.

Le 18 octobre, elle présente l'état suivant : gorge rouge. Sur l'amygdale gauche, le pilier postérieur et la partie gauche du voile

existent des plaques muqueuses, les unes érosives, les autres blanchâtres, vernissées. La pointe de la langue est un peu dépapillée. Il existe une adénopathie cervicale bilatérale et une légère syphilide pigmentaire du cou.

Poids : 45 kilogs. Appareils normaux. Urines normales.

Examen des yeux (docteur Antonelli) : appareil oculaire normal ; hypermétropie légère.

Examen du sang : Hémog. : 90 ; Gl. R. : 4.240.000 ; Gl. B. : 5.200.

Séro-diagnostic (Wassermann et Bauer) : positif.

Le 19 octobre : injection de 0 gr. 50 d'arsénobenzol en suspension huileuse (3 centimètres cubes) fesse droite.

L'injection a été légèrement douloureuse au début de la nuit, mais n'a pas empêché le sommeil, et le 21 octobre les règles reparaissent en avance de cinq jours, s'accompagnant de douleurs marquées dans le bas-ventre. Pas de poussée thermique ni d'accélération du pouls.

Le 22 octobre : la gorge est très améliorée. Il existe un petit empâtement douloureux de la fesse droite.

Le 25 octobre : il existe encore une plaque érosive sur l'amygdale gauche.

Le 30 octobre : l'amygdale est encore suspecte.

Le 3 novembre : la malade présente de la courbature et une légère ascension de température ; la gorge est très rouge et sur l'amygdale gauche sont reparues des plaques érosives, avec engorgement des ganglions sous-maxillaires.

Le 7 novembre : la gorge est très améliorée. La pointe de la langue est encore dépapillée ; l'adénopathie sous-maxillaire a diminué.

Le 16 novembre : la gorge est guérie ; la langue est encore dépapillée.

Le 28 novembre : la langue et la gorge sont guéries. L'adénopathie cervicale et la syphilide pigmentaire persistent. Poids : 48 kilogs.

Examen du sang. Hémog. : 85 ; Gl. R. : 4.100.000 ; Gl. B. : 6.200.

Séro-diagnostic (Wassermann et Bauer) : positif.

La malade sort le 29 novembre 1910.

Syphilis tertiaire.

OBSERVATION VI

Ulcérations gommeuses du membre inférieur.

(Lévy-Bing et Durceux.)

M. L..., 33 ans.

Syphilis datant de décembre 1907 : chancre de la verge méconnu.

En mars 1908 : mauvais été général. Ulcérations de la lèvre supérieure, de la langue et de la gorge ; déglutition très douloureuse.

Le malade est soumis au traitement mercuriel par des injections d'huile grise, mais le traitement est très inégal, car il s'absente souvent. L'ulcération de la gorge s'agrandit, la fièvre oscille entre 38°5 et 39°5 et le 4 juin le malade entre à l'hôpital Saint-Louis, dans le service du professeur Gaucher où il reste jusqu'au 26 juin.

Aucune amélioration ne survenant, il quitte le service et rentre chez lui présentant à la gencive supérieure une nouvelle ulcération qui met à nu le maxillaire.

Sous l'influence de l'iode à haute dose, la gorge et la bouche se cicatrisent : la guérison est complète le 3 août, et le malade part en convalescence.

Pendant son séjour à la campagne, des ulcérations larges et profondes apparaissent au bras gauche ; elles sont aussitôt traitées par des injections de benzoate et sont presque guéries fin septembre.

Vers le milieu de novembre 1908, surviennent des hématomés (ulcères de l'estomac) et le malade suit un régime sévère pendant 15 mois.

En avril 1909, apparaissent sur la face externe des deux cuisses, puis aux deux jambes, des ulcérations profondes et anfractueuses.

Depuis cette époque, la cuisse et la jambe gauches n'ont jamais complètement guéri, présentant des alternatives d'aggravation et de rémission, malgré les soins locaux de toutes sortes et un traitement mercuriel, un peu irrégulier il est vrai, car la dentition du malade est très défectueuse.

Toutefois on constatait qu'au début de chaque série d'injections les plaies commençaient à se cicatriser, puis s'agrandissaient de nouveau avant la guérison complète.

Au début de décembre 1910, au moment où nous voyons le malade, il présente les lésions suivantes : sur la face postérieure de la jambe gauche, deux ulcérations, de la dimension l'une d'une pièce de 5 francs et l'autre d'une paume de main, à fond anfractueux, sanieux et grisâtre, d'une fétidité telle qu'elles exigent l'application cons-

tante de poudre d'iodoforme. A la face postérieure de la cuisse, il existe également deux ulcérations, un peu plus petites, de même apparence. Ces ulcérations sont douloureuses et rendent la marche très difficile.

Poids : 63 k. 500. Etat général mauvais.

Urines normales.

Séro-diagnostic (Wassermann et Bauer) : positif.

Examen oculaire (docteur Morax) : fond d'œil normal : myopie légère.

Le 5 décembre 1910 : injection de 0 gr. 70 d'arsénobenzol en suspension huileuse (3 centimètres cubes), fesse droite.

Le malade est très nerveux, mais l'injection est admirablement supportée, sans élévation de température et sans accélération du poulx.

Le 10 décembre : les deux ulcérations de la jambe gauche diminuent de profondeur, leur fond devient couleur chair musculaire et bourgeonne. Leur odeur fétide disparaît (pansements à l'eau bouillie).

Les deux ulcérations de la cuisse subissent la même régression.

La douleur a diminué le lendemain même de l'injection et a disparu en trois jours.

Poids : 64 k. 400.

Le 19 décembre : les quatre ulcérations régressent rapidement. Celles de la cuisse sont presque cicatrisées.

Des deux ulcérations de la jambe, l'une est presque complètement cicatrisée, l'autre a encore les dimensions d'une pièce de 5 francs. Le fond est rouge et bourgeonnant. Il n'y a plus la moindre douleur, la marche redevient facile, l'appétit est excellent. Poids : 66 kilogs.

Le 2 janvier 1911 : le malade présentait, au moment de l'injection, de vastes placards de psoriasis, épais et croûteux, disséminés sur tout le corps, mais surtout sur les membres inférieurs. Sous l'influence de l'injection d'arsénobenzol, le psoriasis a considérablement diminué. Les croûtes tombent et le derme sous-jacent est encore rouge, mais non irrité.

La dernière ulcération de la jambe est complètement cicatrisée et le malade est ravi de son excellent état de santé.

Le 1^{er} février 1911 : la guérison se maintient et le malade a repris ses occupations qu'il avait dû abandonner depuis longtemps.

OBSERVATION VII

Psoriasis syphilitique palmaire et plantaire.

(Personnelle.)

G... Marcel, fondeur, âgé de 54 ans.

Entre à la Charité salle Louis, lit n° 7, le 1^{er} mars 1911.

Ce malade contracte en 1891 un chancre induré de la verge. Quinze

jours après l'apparition de ce chancre, roséole intense et plaques muqueuses buccales. Ces accidents durent trois semaines et disparaissent.

En 1907 : chute des incisives, syphilides papuleuses au niveau du menton.

Depuis l'apparition du chancre, jusqu'à cette époque, le malade a été exclusivement soigné à l'iodure de potassium.

En 1910 : Apparition des accidents tertiaires. Le malade présente au mois d'août du psoriasis palmaire et plantaire.

Il entre à la Charité le 1^{er} mars 1911, présentant au niveau des plis radio et digito-palmaires, de la pulpe des doigts, de la plante des pieds et des orteils, des placards de psoriasis, arrondis, d'aspect nacré.

Le malade éprouve une violente douleur chaque fois que ces plaques entrent en contact avec un objet quelconque. De plus, il éprouve des démangeaisons presque continuelles.

Le traitement par le novarsan est institué.

Le 4 mars : injection intraveineuse de 0 gr. 30.

Le 10 mars : injection intraveineuse de 0 gr. 30.

Le 13 mars : injection intraveineuse de 0 gr. 40.

A cette date l'amélioration du malade est évidente. Le nombre des plaques a diminué, la douleur et les démangeaisons ont complètement disparu.

Néanmoins le 22 mars, une injection intramusculaire de 0 gr. 60 est pratiquée au niveau de la région lombaire.

Ce malade, comme la malade de l'observation n° II, n'a pas éprouvé de douleur, sauf un léger point de peu de durée, au niveau du lieu d'injection, et n'a présenté aucune élévation de température.

CONCLUSIONS

Nous nous croyons donc autorisé, nous basant sur le faisceau de preuves rassemblé depuis quelques mois par nos Maîtres qui se sont tout particulièrement attachés à l'étude des effets de l'arsénobenzol dans le traitement de la syphilis, à affirmer que l'on peut reconnaître aujourd'hui à cet agent thérapeutique les indications suivantes :

1° Accidents rebelles au mercure, et en particulier plaques muqueuses récidivantes.

Syphilis de la langue : formes scléreuses et décapillantes.
Leucoplasie.

Accidents parasymphilitiques.

Syphilis maligne précoce.

2° Chez certains malades ne supportant pas le mercure.

Malades présentant une idiosyncrasie d'emblée, ou une intolérance aux doses faibles, se manifestant par des accidents cutanés ou intestinaux.

Chez les syphilitiques présentant une intolérance aux doses fortes ou pour les doses moyennes.

3° En outre — et cette indication suffirait presque seule pour donner la préférence à l'arsénobenzol, — ce produit trouve sa principale indication dans le cas où il faut agir vite : syphilis cérébrale et médullaire, syphilis oculaire et syphilis de la langue.

4° Enfin, dès que le diagnostic du chancre est certain, il faut, sans hésiter, avoir recours au traitement par l'arsénobenzol.

Il est donc rationnel d'admettre que l'arsénobenzol est un agent de traitement de la syphilis supérieur au mercure dans un grand nombre de cas.

Nous avons du reste vu, dans certaines observations

rapportées ici même, que, si l'action du mercure sur le rein était nocive, il n'en était pas ainsi de l'arsénobenzol.

Dans certains cas de néphrite syphilitique avec grosse albuminurie, si le mercure avait amené une aggravation des symptômes, en même temps qu'une augmentation notable d'albumine, l'arsénobenzol avait non seulement fait descendre considérablement la quantité de cet élément anormal, mais avait même contribué en quelque sorte à servir d'antidote au premier produit injecté.

L'arsénobenzol, capable d'amener la stérilisation progressive de la maladie, plus rapidement et plus complètement que le mercure lui-même, est un agent régulier du traitement de la syphilis et possède des indications précises.

Vu : le Président de la thèse,

ALBERT ROBIN

Vu : le Doyen,

LANDOUZY

Vu : et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

LIARD

BIBLIOGRAPHIE

BIZARD et LESAGE. — La préparation 606. Etat actuel de la question. (Vigot, 1911.)

BLOCH (LOUIS). — Action de l'arsenic sur le sang et les organes hématopoiétiques. (Th. Paris, 1907.)

BROUARDEL (G.). — L'arsenicisme. (Th. Paris, 1897.)

CABOCHE (G.). — Etude comparée des différents composés arsenicaux. (Th. Paris, 1903.)

CAUSSADE et REGNARD. — Société Médicale des Hôpitaux, séance du 10 février 1911.

DIVE. — Thèse de Paris, 1910, n° 46.

DUPOUX. — Accidents de la médication arsenicale interne. (Th. Paris, 1900.)

FORTIER. — Contribution à l'étude de l'emploi de l'arsenic dans le traitement de la syphilis. (Th. Paris, 1907.)

GAUCHER. — Société Médicale des Hôpitaux, séance du 17 février 1911.

GAUTIER (ARMAND). — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, séance du 8 novembre 1910.

LAMBKIN. — Syphilis. Its diagnosis and treatment. (London, Baillière, 1910.)

LARRIEU. — Cure prompte et radicale de la syphilis. (Vigot, 1911.)

LEFÈVRE. — Les arsenicaux en thérapeutique. Essai historique. (Th. Paris, 1902.)

LÉVY-BING et DURÉUX. — *Annales des maladies vénériennes*, mars 1911.

MAGDELAINE. — A propos du 606. (*Journal de médecine de Paris*, 25 février 1911.)

MILIAN. — Indications de la médication arsenicale dans le traitement de la syphilis. (*Progrès Médical*, 30 juillet 1910.)

MILIAN. — L'emploi du 606. (*Progrès Médical*, 27 août 1910.)

MILIAN. — Société médicale des Hôpitaux, séances du 14 octobre, 4 novembre 1910, 10 et 17 février 1911.

NICOLAS. — Le traitement mercuriel de la syphilis.

QUEYRAT. — Société médicale des Hôpitaux, séances du 10 février et du 10 mars 1911.

RÉGNIER. — Sérothérapie de la syphilis. (Maloine, 1911.)

STOKAR (KURT VAS). — Die syphilis. Behandlung mit Salvarsan. (Munchen, Lehmann, 1911.)

WECHSELMANN (WILHELM). — Die behandlung der syphilis mit dioxydiamidoarsénobenzol. (Berlin, Coblentz, 1911.)

